DOI: https://doi.org/10.17816/KMJ646295 EDN: FDZRQP

Применение ультрафиолетового кросслинкинга для лечения тонких роговиц при кератоконусе

М.М. Бикбов, А.Р. Халимов, А.Э. Бабушкин, Э.Л. Усубов

Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней, Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия

АННОТАЦИЯ

Ультрафиолетовый кросслинкинг роговичного коллагена — оригинальная технология, направленная на повышение прочности роговицы при кератоконусе за счёт создания дополнительных перекрёстных связей в макромолекулах внеклеточного матрикса. Метод основан на облучении роговицы ультрафиолетом диапазона А (370 нм) после насыщения стромы фотосенсибилизатором (рибофлавином). В стандартном (Дрезденском) протоколе — традиционной методике ультрафиолетового кросслинкинга — минимальная толщина деэпителизированной роговицы должна составлять не менее 400 мкм, чтобы избежать потенциального повреждения эндотелиальных клеток цитотоксичной дозой ультрафиолетового излучения. Однако у ряда пациентов с кератоконусом толщина роговой оболочки меньше указанного порогового значения, что ограничивает применение традиционного клинического протокола. В связи с этим были предложены модифицированные методики кросслинкинга для лечения пациентов с тонкой роговицей. В обзоре представлены различные подходы, используемые для достижения этой цели. Как правило, безопасность и эффективность модифицированных методик, в частности трансэпителиального, акселерированного, с формированием интраоперационного гипоосмотического отёка или с применением контактной линзы либо биолинзы из донорской роговицы, демонстрируют удовлетворительные результаты: в большинстве случаев удаётся остановить прогрессирование кератэктазии без серьёзных послеоперационных осложнений. Тем не менее каждый метод имеет свои преимущества и ограничения. Выбор конкретной методики зависит от возможностей клиники, индивидуальных особенностей роговицы пациента и квалификации хирурга. Следует отметить, что на практике различные методики ультрафиолетового кросслинкинга тонких роговиц применяются значительно реже, чем стандартная процедура, что обусловливает необходимость дальнейших исследований по оценке их клинической эффективности и безопасности.

Ключевые слова: кератоэктазии; кератоконус; тонкая роговица; ультрафиолетовый кросслинкинг роговицы; модифицированные протоколы кросслинкинга.

Как цитировать:
Бикбов М.М., Халимов А.Р., Бабушкин А.Э., Усубов Э.Л. Применение ультрафиолетового кросслинкинга для лечения тонких роговиц при кератоконусе // Казанский медицинский журнал. 2025. Т. 106, № 6. С. 947–955. DOI: 10.17816/KMJ646295 EDN: FDZRQP

Рукопись получена: 20.01.2025 **Рукопись одобрена:** 11.03.2025 **Опубликована online:** 27.10.2025

DOI: https://doi.org/10.17816/KMJ646295 EDN: FDZRQP

Use of Ultraviolet Cross-Linking for the Treatment of Thin Corneas in Keratoconus

Mukharram M. Bikbov, Azat R. Khalimov, Alexander E. Babushkin, Emin L. Usubov
Ufa Scientific Research Institute of Eye Diseases, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

ABSTRACT

Ultraviolet cross-linking of corneal collagen is an innovative technique designed to increase corneal strength in keratoconus by creating additional cross-links within the macromolecules of the extracellular matrix. The method is based on exposing the cornea to ultraviolet A radiation (370 nm) after saturation of the stroma with a photosensitizer (riboflavin). In the standard (Dresden) protocol—the conventional method of ultraviolet cross-linking—the minimum thickness of the de-epithelialized cornea must be at least 400 μm to prevent potential endothelial cell damage from a cytotoxic dose of ultraviolet radiation. However, in some patients with keratoconus, corneal thickness falls below this threshold, which limits the applicability of the standard clinical protocol. As a result, modified cross-linking techniques have been proposed for patients with thin corneas. This review presents various approaches developed to address this issue. In general, the safety and efficacy of modified techniques, including transepithelial, accelerated, intraoperative hypoosmotic swelling ones, or techniques involving contact lenses or donor corneal lens, have shown satisfactory outcomes: in most cases, corneal ectasia progression can be halted without serious postoperative complications. Nevertheless, each technique has its own advantages and limitations. The choice of technique depends on the resources of the clinic, the individual characteristics of the patient's cornea, and the surgeon's expertise. It should be noted that in practice modified cross-linking protocols for thin corneas are used much less frequently than the standard procedure, underscoring the need for further research to evaluate their clinical efficacy and safety.

Keywords: corneal ectasia; keratoconus; thin cornea; corneal ultraviolet cross-linking; modified cross-linking protocols.

To cite this article:
Bikbov MM, Khalimov AR, Babushkin AE, Usubov EL. Use of ultraviolet cross-linking for the treatment of thin corneas in keratoconus. *Kazan Medical Journal.* 2025;106(6):947–955. DOI: 10.17816/KMJ646295 EDN: FDZRQP

Submitted: 20.01.2025 **Accepted:** 11.03.2025 **Published online:** 27.10.2025

ВВЕДЕНИЕ

Существует ряд заболеваний роговицы (кератоглобус, пеллюцидная маргинальная дистрофия, а также вторичные эктазии, обусловленные, например, хирургическими вмешательствами, приведшими к истончению корнеальной оболочки), связанных с прогрессирующим изменением её физиологической формы [1]. При этом на практике чаще всего речь идёт о кератоконусе (КК) [1, 2]. Для лечения данной офтальмопатологии в начале этого века была предложена малоинвазивная методика укрепления коллагена роговицы с помощью ультрафиолетового (УФ) излучения — кросслинкинг (КЛ) [3, 4]. Данная методика позволяет в большинстве случаев, преимущественно в начальных стадиях КК, эффективно стабилизировать его течение, тем самым приостановив прогрессирование [3]. При выполнении КЛ предполагается инстилляция фотосенсибилизатора (ФС) — рибофлавина на роговицу с последующим контролируемым воздействием на неё УФ-света (5,4 Дж/см^2) [4–6].

Под действием ультрафиолета и рибофлавина образуются активные формы кислорода, индуцирующие поперечное «сшивание» макромолекул коллагена [4, 7]. Причём исследования на роговицах *ex vivo* показали увеличение диаметра коллагеновых фибрилл и повышение биомеханической резистентности роговицы после КЛ более чем на 300% [8]. Важно, что в результате КЛ повышаются не только прочностные свойства роговой оболочки, но и улучшаются местные иммуно-биохимические показатели, отмечается рефракционный эффект вследствие повышения симметричности и восстановления ригидности роговицы [8]. Кроме того, положительным является и то обстоятельство, что указанная процедура может проводиться в амбулаторных условиях [9–11].

МОДИФИКАЦИИ УЛЬТРАФИОЛЕТОВОГО КРОССЛИНКИНГА ТОНКИХ РОГОВИЦ

В настоящее время УФ КЛ, направленный на повышение прочности роговицы посредством фотополимеризации её коллагеновых волокон, представляет собой стандарт лечения прогрессирующего КК [4]. При этом данный стандарт получил название «Дрезденского», а заключается он в воздействии на насыщенную рибофлавином и предварительно деэпителизированную роговицу УФ-А-излучением с длиной волны 370 нм и мощностью 3 мВт/см^2 в течение получаса. В эксперименте было установлено, что УФ-излучение, достигая эндотелия, имеет мощность 0,18 мВт/см^2, что существенно ниже порогового значения 0,35 мВт/см^2, при котором может наблюдаться его повреждение.

Однако об эффективности и безопасности стандартного КЛ можно говорить только при соблюдении важнейшего показания — достаточной толщины роговицы, необходимой для исключения повреждения эндотелия, а также глубжележащих тканей глаза (в частности, хрусталика, повреждающегося при 70 мВт/см^2, и сетчатки — при 4,3 мВт/см^2). Корнеальная толщина должна составлять не менее 400 мкм уже после удаления эпителия [12–14].

Между тем примерно у 25% больных КК уже на первичном осмотре фиксируется так называемая тонкая роговица [9]. Под этим термином подразумевается роговица, толщина которой составляет меньше 400 мкм после удаления эпителия [9]. Соответственно, на практике врач сталкивается с тем, что у пациентов с «тонкой» роговицей, например, при поздних стадиях КК, использование стандартной процедуры УФ КЛ имеет ограничения [15]. Вместе с тем хорошо известно, что УФ КЛ роговицы у таких пациентов обеспечивает более высокий и стойкий результат, чем у людей с «толстой» роговой оболочкой [16].

Всё это заставляет совершенствовать классическую методику УФ КЛ [17, 18], чтобы иметь возможность эффективно применять её при «тонких» роговицах, но при этом избегать нежелательных явлений и осложнений [19]. В первую очередь следует указать следующие модификации УФ КЛ: с неудалённым эпителием роговицы (трансэпителиальный КЛ), изменёнными мощностью и временем УФ-облучения (ускоренный КЛ) или локальным КЛ [2]. Кроме того, к модифицированным вариантам относятся использование КЛ с мягкой контактной линзой (в которой отсутствует УФ-фильтр) или роговичным лоскутом из донорской ткани (например, лентикулы при выполнении фоторефракционной операции SMILE) [21]. Также предлагаются ФС, способные обеспечить увеличение толщины роговицы пациента, главным образом за счёт применения гипоосмолярной основы раствора, реже — посредством увеличения концентрации рибофлавина [9, 20–26].

В своём обзоре Н.С. Анисимова и соавт. [21] приводят 18 различных протоколов УФ КЛ (включая Дрезденский, применение гипоосмолярных растворов рибофлавина, контактной линзы, роговичной лентикулы, индивидуальной эпителиальной обработки, ускоренного и трансэпителиального КЛ с ионофорезом и т. д.), выполненных за рубежом у пациентов с тонкими роговицами. Авторы акцентируют внимание на том, что практически все протоколы проведения данной процедуры свидетельствуют о незначительном уменьшении средних значений кератометрии и невыраженном улучшении некорригированной остроты зрения (НКОЗ).

Проведение деэпителизации повышает риск инфицирования роговицы и её помутнения. В то же время при трансэпителиальном КЛ роговица более защищена от ультрафиолета, однако при этом её эпителий не только активно поглощает УФ-излучение, но и имеет низкую проницаемость для ФС (рибофлавина) [21, 23]. Установлено, что при добавлении химических усилителей (например, бензалкония хлорида и других) или при применении ионофореза с использованием специальных устройств [27, 28], которые повышают проникновение ФС в строму роговицы,

процедура КЛ может быть выполнена без деэпителизации [27, 28]. Преимуществами трансэпителиального КЛ являются явно менее болезненный ранний послеоперационный период и меньшее число роговичных осложнений, включая стойкие помутнения роговицы [27, 29, 30]. Исследователи, применявшие трансэпителиальный КЛ, на фоне стабилизации КК не обнаружили цитотоксического действия УФ-излучения на эндотелий [31], даже при использовании акселерированного протокола [32]. Однако его результативность оказалась хуже стандартного протокола, что объясняется значительно меньшим повышением прочности роговой оболочки вследствие наличия эпителия и прекорнеальной рибофлавиновой плёнки, способствующих снижению проникновения в строму УФ-изучения и диффузии кислорода [33–36]. Вместе с тем ряд исследователей оценили клинико-функциональные результаты лечения прогрессирующего КК методом трансэпителиального КЛ и КЛ с сохранением эпителия как эффективные [37]. При этом авторы указывают на необходимость долгосрочных исследований [38, 39].

Предложен стандартный КЛ с использованием так называемой индивидуальной техники обработки эпителия роговицы. Она заключалась в смешанной стратегии деэпителизации, при которой в небольшой зоне, а именно там, где имелась минимальная толщина роговицы, эпителий не удалялся [40]. Обычно процедуру КЛ проводят в сочетании с гипоосмолярным раствором рибофлавина для исключения повреждения клеток эндотелия, что было отмечено в ряде работ [41, 42]. Кроме того, ввиду возможного неоднородного насыщения стромы роговицы ФС эффективность КЛ не всегда может быть стабильной [43].

Основу локального КЛ составляет исключение УФ-облучения самой тонкой зоны корнеальной оболочки для профилактики повреждения эндотелиальных клеток и хейза при сохранении эффективности процедуры [21]. Другими словами, данный модифицированный вариант носит персонализированный характер воздействия ультрафиолета, учитывающий топографию пациента, в частности, в виде радиальных зон для усиления рефракции или круговых сегментов — для её ослабления [44]. Индивидуальный КЛ предполагает экспериментально подтверждённый численный алгоритм определённых КЛ-индуцирующих показателей в строме роговицы (рибофлавина, УФ-излучения, кислорода и его производных) и уменьшение времени процедуры при сохранении стандартной мощности [44]. Отрицательным моментом применения данного протокола при тонких роговицах явилась явно большая частота прогрессирования КК [14].

Акселерированный (ускоренный) КЛ позволяет значимо уменьшить время облучения роговицы при пропорциональном повышении его мощности (например, проводить УФ-воздействия при мощности 30 мВт/см^2 в течение 3 мин) при сохранении суммарной энергии [45]. Как известно, ускоренный КЛ является более комфортной методикой лечения по сравнению со стандартной, однако считается, что он уступает последнему в эффективности, в том числе по биомеханическому тесту и результатам уплощения роговицы [45, 46]. Применение акселерированного КЛ при тонких роговицах показало повышение НКОЗ в среднем с 0,67 до 0,56 LogMAR и отсутствие снижения плотности эпителиальных клеток [47]. При этом потенциальным фактором усиления эффективности КЛ считается кислород [48], концентрация которого улучшает результат, а гипоксию роговицы, связанную с непрерывным УФ-излучением и повышением его мощности лучше всего компенсировать импульсным режимом воздействия [21, 40]. Так, Э.Л. Усубов и Л.И. Халимова, изучив характер демаркационной линии стромы роговицы — одного из критериев клинической эффективности КЛ — после применения непрерывного акселерированного и импульсного акселерированного протоколов у пациентов с КК, пришли к выводу, что обе методики одинаково уменьшают его время в сравнении с традиционной. Однако более глубокое расположение демаркационной линии выявлено при импульсном акселерированном КЛ. В частности, по данным оптической когерентной томографии её визуализировали в 82,3% случаев при глубине локализации в центре роговицы, равной 232,5±36,2 мкм, против 70,8% и 203,2±31,7 мкм соответственно [49].

B. Knyazer и соавт. [50] оценили безопасность и эффективность ускоренного КЛ (9 мВт/см^2 в течение 10 мин, с использованием 0,1% изоосмолярного раствора рибофлавина) и мягкой контактной линзы (МКЛ) без УФ-фильтра толщиной 90 мкм у пациентов с КК и тонкой роговицей. Применение указанного протокола остановило прогрессирование заболевания у 80% пациентов при наблюдении за ними в течение года и значительно улучшило показатели НКОЗ и кератометрии без каких-либо признаков повреждения эндотелия роговицы или необратимых побочных эффектов. Аналогичные исследования выполнены у пациентов с прогрессирующим КК и тонкой роговицей [51], которым был проведён акселерированный КЛ на аппарате «УФалинк Квант» с длиной волны 365 нм (9 мВт/см^2 — 10 мин) также с применением МКЛ без фильтра, поглощающего УФ излучение. Использование такой методики КЛ оказалось безопасным для эндотелия и достаточно эффективным, что выражалось в снижении показателей кератометрии (на 1,1 Д), а также повышении корригированной остроты зрения (КОЗ) в 91% случаев [51]. Следует отметить, что при использовании МКЛ без УФ-фильтра в процессе проведения как стандартного, так и ускоренного КЛ другими авторами также не было зафиксировано повреждения эндотелия роговицы [52–55].

В разработанном авторами настоящей статьи патенте [56] предложена собственная методика проведения традиционного или ускоренного УФ КЛ с применением МКЛ у пациентов с тонкой роговицей при развитой и тяжёлой стадии КК. Методика заключается в предварительном выявлении наиболее тонкого участка роговицы

по данным пахиметрической карты пациента и площади эктазии. После корнеальной деэпителизации роговицы в зоне диаметром 8,5 мм и насыщения стромы ФС в течение 25 мин пропитанную рибофлавином контактную линзу трепанируют (перфорируют), формируя диск диаметром 3–5 мм, который укладывают на роговицу так, чтобы его центр совпадал с вершиной конуса, определённой на основании топографической пахиметрии и кератотопографии. Способ гарантирует лечебный эффект и защиту глубоких слоёв роговицы за счёт локального утолщения её в зоне максимального истончения и распределения излучения на одинаковую глубину по всей поверхности роговицы [56]. При этом обеспечивается доступ кислорода к роговице в ходе выполнения процедуры, а также возможность лечения пациентов с тонкой роговицей методом КЛ.

Положительным аспектом применения МКЛ является отсутствие корнеального отёка и складок десцеметовой оболочки. Отрицательным моментом можно считать то, что использование линзы (толщиной около 90–100 мкм) снижает насыщение стромы роговицы УФ-излучением примерно на 40%, а также ограничивает поступление кислорода, что может негативно отразиться на результате КЛ [21, 52]. Кроме того, применение МКЛ с заданной толщиной фактически не учитывает индивидуальные особенности роговицы конкретного пациента. Также далеко не у всех пациентов можно применить контактную линзу [21, 23, 57].

Известны модификации, защищающие деэпителизированную роговицу при выполнении стандартного КЛ донорской тканью [58–61]. Для этого применяют лентикулу (с расчётом необходимой толщины, чтобы получить эффект), получаемую фемтолазером при операции SMILE, которую помещают на лишённую эпителия роговицу с последующим наложением КЛ с бандажной целью [58], либо при ускоренном КЛ предварительно имплантируют в интрароговичный карман, формируемый фемтолазером [59]. Стабилизация кератометрических показателей и плотности клеток эндотелия была отмечена при всех наблюдениях за оперированными пациентами. Более того, И.В. Васильева и соавт. [60], используя КЛ при тонких роговицах в сочетании с лентикулой, отметили не только безопасность процедуры, но и почти двухкратное повышение НКОЗ.

Для расширения показаний к выполнению УФ КЛ роговицы в акселерированном режиме (мощность 9 мВт/см^2, продолжительность 10 мин) при КК у пациентов с толщиной роговицы менее 400 мкм авторы патента [61] предложили использовать биолинзу диаметром 8,5 мм и толщиной до 150 мкм, приготовленную с помощью фемтосекундного лазера из донорской роговичной ткани. В этом случае допускается использование ФС с рибофлавином и 20% декстраном, способствующим, как известно, снижению толщины роговицы за счёт обезвоживающего действия полимера [62].

Поскольку отдельные исследования, посвящённые возможности и целесообразности применения повышенной концентрации ФС для защиты от возможного повреждения эндотелия роговицы, ещё не вышли за рамки экспериментальных [26], следует более подробно остановиться на клиническом применении КЛ с 0,1% гипоосмолярными растворами рибофлавина. Использование таких растворов (пока в наиболее тонкой части роговица не достигнет 400 мкм) после удаления эпителия способно вызвать эффект искусственного набухания и существенно увеличить объём стромы деэпителизированной роговицы [64]. Это обусловливает применение их при стандартном и ускоренном КЛ тонких роговиц без боязни повредить УФ-облучением эндотелий [63, 64], что было подтверждено отдалёнными, в частности трёхгодичными наблюдениями [65].

Применение как гипоосмолярных, так и изоосмолярных растворов рибофлавина при ускоренном КЛ (УФ-облучение 9,0 МВт/см^2 в течение 10 мин) оказалось эффективным в 85,7% случаев даже у пациентов с ультратонкими роговицами (в среднем 315 мкм) и КК III и IV стадий [66]. Однако авторы указывают, что возможность уменьшения плотности эндотелиальных клеток при этом не исключена [67, 68]. В связи с этим эффективность применения гипоосмолярных растворов ФС, по данным F. Hafezi [69], зависит от минимальной толщины роговицы, которая не должна быть менее 330 мкм, и относительно меньшего влияния на биомеханические свойства набухшей роговицы [70]. Что касается применения гипоосмолярных и изоосмолярных растворов рибофлавина (без декстрана), то сравнение биомеханической эффективности при стандартном методе КЛ показало сопоставимый результат [71]. Это объясняется локализацией максимального эффекта в передних слоях стромы роговицы (на уровне 200 мкм) [71]. Следует также отметить, что особенно во время фазы облучения, изоосмолярный раствор рибофлавина с декстраном оказывает значительное обезвоживающее действие, приводящее к истончению роговицы во время процедуры [62, 72]. В связи с этим целесообразно добавлять специально подобранную стерильную воду, которая будет эффективно поддерживать толщину роговицы во время КЛ и может повысить безопасность процедуры [73].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, лечение эктазий роговицы, сопровождающихся её значительным истончением, остаётся значимой проблемой современной офтальмологии. Хронический характер эктатических заболеваний роговой оболочки, в частности КК, закономерно ведёт к росту количества пациентов, в т. ч. с тонкой роговицей (толщиной менее 400 мкм). УФ КЛ роговицы, призванный повысить её биомеханическую резистентность и приостановить прогрессирование болезни остаётся практически единственным

эффективным неинвазивным методом стабилизации патологического состояния поражённой роговой оболочки. Однако выполнение УФ КЛ у пациентов с тонкой роговицей возможно только по специально разработанным клиническим протоколам, которые позволяют исключить возможное повреждение эндотелиальных клеток.

Этого можно достичь, в частности, за счёт отказа от корнеальной деэпителизации (трансэпителиальный протокол), снижение УФ-нагрузки на ткани роговицы (модификации акселерированного протокола), увеличения её толщины путём создания интраоперационного гипоосмотического отёка, применения УФ-нейтральной контактной линзы или материально затратной технологии использования биолинзы из донорской роговицы, полученной с помощью фемтосекундного лазера. Выбор конкретного метода определяется индивидуальными особенностями роговицы пациента и решением специалиста. Важно отметить, что остаются востребованными дальнейшие исследования, направленные на создание наиболее совершенных клинических протоколов УФ КЛ тонкой роговицы с разносторонней оценкой их клинической эффективности и безопасности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Б.М.М. — редактирование рукописи, общее руководство; Х.А.Р. — написание черновика, пересмотр и редактирование рукописи; Б.А.Э. — написание черновика, пересмотр и редактирование рукописи; У.Э.Л. — редактирование рукописи. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Благодарности. Авторы выражают признательность доктору медицинских наук, проф. В.К. Сурковой (Уфимский НИИ глазных болезней, БГМУ) за критические замечания и помощь в подготовке черновика рукописи.

Источники финансирования. Настоящий обзор подготовлен и опубликован при финансовой поддержке НИР в рамках государственного задания «Разработка средств фотосенсибилизации нового поколения для ультрафиолетового кросслинкинга роговицы», регистрационный № 124122500062-9 от 2024 года. У авторов есть полный доступ ко всем данным, полученным в результате поиска и анализа литературы.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе не применима, новые данные не собирали и не создавали.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: B.M.M.: writing—review & editing, project administration; Kh.A.R.: writing—original draft, writing—review & editing; B.A.E.: writing—original draft, writing—review & editing; U.E.L.: writing—review & editing. All authors approved the version of the manuscript to be published and agree to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Acknowledgments: The authors express their gratitude to Professor V.K. Surkova, MD, PhD (Ufa Eye Research Institute, Bashkir State Medical University) for critical feedback and assistance in drafting the manuscript.

Funding sources: This review was prepared and published with financial support from a research project under the state assignment "Development of next-generation photosensitizers for ultraviolet corneal cross-linking" (registration No. 1241225000-62-9 dated 2024). The authors have full access to all search and review findings.

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities, or interests for the last three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: No previously published material (text, images, or data) was used in this work.

Data availability statement: The editorial policy regarding data sharing does not apply to this work, as no new data was collected or created.

Generative AI: No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.

Provenance and peer review: This paper was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer review process involved two external reviewers, a member of the editorial board, and the in-house science editor.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Bikbov MM, Bikbova GM. *Corneal ectasia*. Moscow: Ophthalmology; 2011. 162 p. ISBN: 978-5-94289-056-8 EDN: QMBMML

2. Singh RB, Koh S, Sharma N, et al. Keratoconus. *Nat Rev Dis Primers*. 2024;10(1):81. doi: 10.1038/s41572-024-00565-3 EDN: DNLTQI

3. Deshmukh R, Ong Z, Rampat R, et al. Management of keratoconus: an updated review. *Front Med*. 2023:10:1212314. doi: 10.3389/fmed.2023.1212314 EDN: ABNFWQ

4. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2003;135(5):620–627. doi: 10.1016/s0002-9394(02)02220-1

5. Zotov VV, Pashtaev NP, Pozdeeva NA. Corneal collagen cross-linking for keratoconus. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2015;131(4):88–93. doi: 10.17116/oftalma2015131488-93

6. Hafezi F, Kling S, Hafezi NL, et al. Corneal cross-linking. *Prog Retin Eye Res*. 2025:104:101322. doi: 10.1016/j.preteyeres.2024.101322 EDN: VNKSJQ

7. Yang Q, Wang S, He Y, Zhang Y. The research progress on the molecular mechanism of corneal cross-linking in keratoconus treatment. *Cont Lens Anterior Eye*. 2023;46(2):101795. doi: 10.1016/j.clae.2022.101795 EDN: XFANVQ

8. Bikbov MM, Khalimov AR, Usubov EL. Ultraviolet Corneal Crosslinking. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(3):224–232. doi: 10.15690/vramn562 EDN: WCZIDJ

9. Deshmukh R, Hafezi F, Kymionis GD, et al. Current concepts in cross-linking thin corneas. *Indian J Ophthalmol*. 2019;67(1):8–15. doi: 10.4103/ijo.IJO_1403_18 EDN: MEALGN

10. Felter E, Khoramnia R, Friedrich M, et al. Biomechanical changes following corneal crosslinking in keratoconus patients. *Graefes Arch Clin Exp*

Ophthalmol. 2024;262(11):3635–3642. doi: 10.1007/s00417-024-06549-z EDN: VNWSQY
11. Eser NA, Dikmetas O, Kocabeyoglu S, et al. Evaluation of Keratoconus Disease with Tear Cytokine and Chemokine Levels Before and After Corneal Cross-Linking Treatment. *Ocul Immunol Inflamm*. 2024;32(3):269–275. doi: 10.1080/09273948.2023.2165950
12. Wollensak G, Spoerl E, Reber F, Seiler T. Keratocyte cytotoxicity of riboflavin/UVA-treatment in vitro. *Eye*. 2004;18:718–722. doi: 10.1038/sj.eye.6700751
13. Padmanabhan P. Collagen cross-linking in thin corneas. *Indian J Ophthalmol*. 2013;61(8):422–424. doi: 10.4103/0301-4738.116073
14. Kling S, Hafez F. Corneal Cross-Linking (CXL) In Thin Corneas: Theory, Experiments And Clinical Application. *Point of view. East - West*. 2017;1:17–19. EDN: YRUUZN
15. Parker JS, van Dijk K, Melles GRJ. Treatment options for advanced keratoconus: A review. *Surv Ophthalmol*. 2015;60(5):459–480. doi: 10.1016/j.survophthal.2015.02.004
16. Han Y, Xu Y, Zhu W, et al. Thinner corneas appear to have more striking effects of corneal collagen crosslinking in patients with progressive keratoconus. *J Ophthalmol*. 2017;2017:6490915. doi: 10.1155/2017/6490915
17. Greenstein SA, Hersh PS. Update on corneal crosslinking for keratoconus and corneal ectasia. *Curr Opin Ophthalmol*. 2024;35(4):273–277. doi: 10.1097/ICU.0000000000001056 EDN: HGUQIZ
18. Karamichos D, Nicholas SE, Khan A, Riaz KM. Collagen Crosslinking for Keratoconus: Cellular Signaling Mechanisms. *Biomolecules*. 2023;13(4):696. doi: 10.3390/biom13040696 EDN: OXOJVE
19. Hafezi F. Corneal Cross-linking for Keratoconus: Exploring the Issues Regarding Accelerated Protocols and Thin Corneas. *J Ophthalmic Vis Res*. 2021;16(3):314–316. doi: 10.18502/jovr.v16i3.9425 EDN: THBHGE
20. Cantemir A, Alexa A, Galan B, et al. Outcomes of iontophoretic corneal collagen crosslinking in keratoconic eyes with very thin corneas. *Medicine Baltimore*. 2017;96(47):e8758. doi: 10.1097/MD.0000000000008758 EDN: YEGTRZ
21. Anisimova NS, Anisimov SI, Shilova NF, et al. Ultraviolet crosslinking in the treatment of keratoconus in patients with thin corneas. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2020;136(2):99–106. doi: 10.17116/oftalma202013602199 EDN: NYRHJW
22. Bikbov MM, Rusakova IuA, Usubov EL, Rakhimova EM. Crosslinking of Thin Corneas: a Modern Vision of the Problem. Literature Review. *Acta biomedica scientifica*. 2020;5(5):73–80. doi: 10.29413/ABS.2020-5.5.10 EDN: IOMYTS
23. Tereshchenko AV, Trifanenkova IG, Golubeva YuYu, et al. Ultraviolet crosslinking of corneal collagen in patients with thin cornea. Literature review. *Acta biomedica scientifica*. 2021;6(6-1):229–236. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.26 EDN: BBIYGA
24. Tereshchenko AV, Trifanenkova IG, Demianchenko SK, et al. Alternative methods of surgical treatment of keratoconus. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2024;140(2):85–90. doi: 10.17116/oftalma202414002185 EDN: NLAQUF
25. Borgardts K, Menzel-Severing J, Fischinger I, et al. Innovations in Corneal Crosslinking. *Curr Eye Res*. 2023;48(2):144–151. doi: 10.1080/02713683.2022.2146725 EDN: NBRTZI
26. Franke MA, Landes T, Seiler T, et al. Corneal riboflavin gradients and UV-absorption characteristics after topical application of riboflavin in concentrations ranging from 0.1 to 0.5. *Exp Eye Res*. 2021;213:108842. doi: 10.1016/j.exer.2021.108842 EDN: GFLHUN
27. Koppen C, Wouters K, Mathysen D, et al. Refractive and topographic results of benzalkonium chloride-assisted transepithelial crosslinking. *J Cataract Refract Surg*. 2012;38:1000–1005. doi: 10.1016/j.jcrs.2012.01.024
28. Patent RUS № 175231 U1/ 11.28.2017. Bikbov MM, Usubov EL, Khalimov AR, et al. *Device for corneal ionophoresis*. (In Russ.) EDN: NWTXSL
29. D'Oria F, Palazyn A, Alio JL. Corneal collagen cross-linking epithelium-on vs. epithelium-off: a systematic review and meta-analysis. *Eye Vis*. 2021;8(1):34. doi: 10.1186/s40662-021-00256-0 EDN: WXLJFE
30. Soeters N, Wisse RP, Godefrooij DA, et al. Transepithelial versus epithelium off corneal cross-linking for the t reatment of progressive keratoconus: a randomized controlled trial. *Am J Ophthalmol*. 2015;159:821–828. doi: 10.1016/j.ajo.2015.02.005 EDN: UONNNB
31. Spadea L, Mencucci R. Transepithelial corneal collagen cross-linking in ultrathin keratoconic corneas. *Clin Ophthalmol*. 2012;6:1785–1792. doi: 10.2147/opth.s37335
32. Lin ZR, Wu HP, Luo SR, et al. Accelerated transepithelial corneal collagen crossinking for progressive keratoconus with a thin cornea: one-year results. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2017;53(9):694–700. (In Chinese) doi: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2017.09.011
33. Khalimov AR. Precorneal riboflavin film in the corneal ultraviolet crosslinking system. ex vivo research. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2017;12(1):65–68. EDN: YFUHNF
34. Torres-Netto EA, Kling S, Hafezi N, et al. Oxygen diffusion may limit the biomechanical effectiveness of iontophoresis-assisted transepithelial corneal crossinking. *J Refract Surg*. 2018;34:768–774. doi: 10.3928/1081597X-20180830-01 EDN: WZOOOX
35. Abdelkader SMH, Fernandez J, Rodrнguez-Vallejo M, et al. Comparison of Different Methods of Corneal Collagen Crosslinking: A Systematic Review. *Semin Ophthalmol*. 2021;36(3):67–74. doi: 10.1080/08820538.2021.1890784 EDN: GSNKEZ
36. Vilares-Morgado R, Ferreira AM, Cunha AM, et al. Transepithelial Accelerated Crosslinking for Progressive Keratoconus: A Critical Analysis of Medium-Term Treatment Outcomes. *Clin Ophthalmol*. 2024;18:393–407. doi: 10.2147/OPTH.S450916 EDN: XEUITL
37. Borchert GA, Kandel H, Watson SL. Epithelium-on versus epithelium-off corneal collagen crosslinking for keratoconus: a systematic review and meta-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2024;262(6):1683–1692. doi: 10.1007/s00417-023-06287-8 EDN: OXCZVI
38. Cehelyk EK, Syed ZA. Long-term outcomes of corneal crosslinking. *Curr Opin Ophthalmol*. 2024;35(4):315–321. doi: 10.1097/ICU.0000000000001054 EDN: IVBEDH
39. Ahmad I, Gul N, Khan B, et al. Efficacy of transepithelial accelerated collagen cross linking in stopping the progression of keratoconus. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2024;36(2):284–288. doi: 10.55519/JAMC-02-12672 EDN: PKIWMW
40. Mazzotta C, Ramovecchi V. Customized epithelial debridement for thin ectatic corneas undergoing corneal cross-linking: epithelial island crosslinking technique. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:1337–1343. doi: 10.2147/opth.s66372
41. Cagil N, Can GD, Sarac O, Can ME. Outcomes of corneal collagen crosslinking using a customized epithelial debridement technique in keratoconic eyes with thin corneas. *Int Ophthalmol*. 2017;37(1):103–109. doi: 10.1007/s10792-016-0234-3
42. Ocak SY, Mangan MS, Elзioplu MN. The Intraoperative Corneal Pachymetry Changes during Accelerated Corneal Cross-linking in Progressive Keratoconus Patients with Thin Corneas. *Korean J Ophthalmol*. 2021;35(6):438–442. doi: 10.3341/kjo.2021.0111 EDN: TDRVRY
43. Samaras K, O'Brart DP, Doutch J, et al. Effect of epithelial retention and removal on riboflavin absorption in porcine corneas. *J Refract Surg*. 2009;25:771–775. doi: 10.3928/1081597X-20090813-03
44. Anisimov SI, Anisimova SY, Mistryukov AS. Personalized (Local) UV-Crosslinking as a treatment of Keratoconus and corneal ectasia. *Oftalmologia*. 2017;14:195–199. doi: 10.18008/1816-5095-2017-3-195-199 EDN: ZHNPSL
45. Choi M, Kim J, Kim EK, et al. Comparison of the Conventional Dresden Protocol and Accelerated Protocol With Higher Ultraviolet Intensity in Corneal Collagen Cross-Linking for Keratoconus. *Cornea*. 2017;36(5):523–529. doi: 10.1097/ICO.0000000000001165 EDN: YYEFLB
46. Usubov EL, Mukhamadieva SR. Prospects for the development of corneal crosslinking technology (literature review). *Point of view. East - West*. 2018;1:130–132. doi: 10.25276/2410-1257-2018-1-130-132 EDN: XQJLPN
47. Ozgurhan EB, Akcay BI, Kurt T, et al. Accelerated corneal collagen cross-linking in thin keratoconic corneas. *J Refract Surg*. 2015;31:386–390. doi: 10.3928/1081597X-20150521-11
48. Kling S, Hafezi F. Biomechanical stiffening: Slow low-irradiance corneal crosslinking versus the standart Dresden protocol. *J Cataract Refract Surg*. 2017;43(7):975–979. doi: 10.1016/j.jcrs.2017.04.041

49. Usubov EL, Khalimova LI. Localization of the stroma demarcation line after continuous and pulsed accelerated UV corneal crosslinking in patients with keratoconus. *Modern technologies in ophthalmology*. 2020;4(35):83–84. doi: 10.25276/2312-4911-2020-4-83-84 EDN: SBBQXE

50. Knyazer B, Kormas RM, Chorny A, et al. Corneal Cross-linking in Thin Corneas: 1-Year Results of Accelerated Contact Lens-Assisted Treatment of Keratoconus. *J Refract Surg*. 2019;35(10):642–648. doi: 10.3928/1081597X-20190903-01

51. Bikbov MM, Rusakova YuA, Usubov EL, Rakhimova EM. Accelerated crosslinking in thin cornea in patients with progressive keratoconus. Preliminary results. *Point of view. East -West*. 2020;2:9–13. doi: 10.25276/2410-1257-2020-2-9-13 EDN: NOSHMC

52. Mazzotta C, Jacob S, Agarwal A, Kumar DA. In vivo confocal microscopy after contact lense-assisted corneal collagen cross-linking for thin keratoconic corneas. *J Refract Surg*. 2016;32(5):326–331. doi: 10.3928/1081597X-20160225-04

53. Srivatsa S, Jacob S, Agarwal A. Contact lens assisted corneal cross linking in thin ectatic corneas — A review. *Indian J Ophthalmol*. 2020;68(12):2773–2778. doi: 10.4103/ijo.IJO_2138_20 EDN: YJBSUY

54. Nour MM, El-Agha MH, Sherif AM, Shousha SM. Efficacy and Safety of Contact Lens-Assisted Corneal Crosslinking in the Treatment of Keratoconus With Thin Corneas. *Eye Contact Lens*. 2021;47(9):500–504. doi: 10.1097/ICL.0000000000000799 EDN: GKSERF

55. Safalə F, Ocak SY, Argon BD, et al. Evaluation of the results of contact lens assisted corneal cross-linking treatment in keratoconus patients with thin corneas. *Jpn J Ophthalmol*. 2024;68(3):225–232. doi: 10.1007/s10384-024-01055-5 EDN: ACESVL

56. Patent RUS № 2735377 C1/ 10.30.2020. Bikbov MM, Khalimov AR, Kazakbayeva GM, et al. *Method of ultraviolet corneal crosslinking taking into account topographic pachymetry and keratotopography in patients with thin cornea*. EDN: XRIYTC

57. Chen X, Stojanovic A, Eidet JR, Utheim TP. Corneal collagen cross-linking (CXL) in thin corneas. *Eye and Vision*. 2015;2:1–7. doi: 10.1186/s40662-015-0025-3 EDN: PRWABU

58. Sachdev MS, Gupta D, Sachdev G, Sachdev R. Tailored stroma; expansion with a refractive lenticule for crosslinking the ultrathin cornea. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41:918–923. doi: 10.1016/j.jcrs.2015.04.007

59. Ganesh S, Brar S. Femtosecond intrastromal lenticular implantation combined with accelerated collagen cross-linking for the treatment of keratoconus - initial clinical result in 6 eyes. *Cornea*. 2015;10:86–95. doi: 10.1097/ico.0000000000000539

60. Vasilyeva IV, Egorov VV, Vasilyev AB. Analysis of the effectiveness and safety of corneal collagen crosslinking in patients with a corneal thickness of less than 400 microns after deepithelization using a donor corneal lenticule. *Practical medicine*. 2017;1:9(110):25–28. EDN: ZITNEP

61. Patent RUS № 2739995 C1/ 12.30.2020. Bikbov MM, Khalimov AR, Usubov ELO, Rusakova YuA. *A method for conducting ultraviolet corneal crosslinking using biolinses for thin corneas*. EDN: SZDYWD

62. Bikbov MM, Khalimov AR, Surkova VK, Kazakbaeva GM. Estimation of corneal thickness ex vivo and in vivo at instillation of photosensitizer solutions in different modifications of UV corneal crosslinking. *RUDN Journal of Medicine*. 2021;25(2):96–105. doi: 10.22363/2313-0245-2021-25-2-96-105 EDN: YMRTFE

63. Koc M, Uzel MM, Koban Y, et al. Accelerated corneal cross-linking with a hypoosmolar riboflavin solution in keratoconic thin cornea: short-term results. *Cornea*. 2016;35:350–354. doi: 10.1097/ico.0000000000000701

64. Patent RUS № 2631604 C1/ 09.25.2017. Bikbov MM, Khalimov AR, Bikbova GM, et al. *A hypoosmotic ophthalmic agent for ultraviolet crosslinking of thin corneas*. EDN: NSIWWD

65. Buyuktepe TC, Ucakhan OO. Long-term visual, refractive, tomographic and aberrometric outcomes of corneal collagen crosslinking (CXL) with or without hypoosmolar riboflavin solution in the treatment of progressive keratoconus patients with thin corneas. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2022;260(4):1225–1235. doi: 10.1007/s00417-021-05314-w EDN: MHGYQK

66. Abbondanza M, Wong ZSY, De Felice V, Abbondanza G. Customised Peripheral Corneal Cross-linking (P-CXL) for Ultra-thin Corneas with Stage III and IV Keratoconus. *Semin Ophthalmol*. 2023;38(7):630–637. doi: 10.1080/08820538.2023.2179407 EDN: HKLTPO

67. Gu S-F, Fan Z-S, Wang L-H, et al. A short-term study of corneal collagen crossinking with hypo-osmolar riboflavin solution in keratoconic corneas. *Int J Ophthalmol*. 2015;8:94–97. doi: 10.3980%2Fj.issn.2222-3959.2015.01.17.

68. Ocak YS, Mangan MS. Endothelial cell loss after accelerated corneal crosslinking using pachymetry-guided hypo-osmolar riboflavin dosing in thin keratoconic corneas. *J Cataract Refract Surg*. 2021;47(12):1530–1534. doi: 10.1097/j.jcrs.0000000000000686 EDN: TDHLKB

69. Hafezi F. Limitation of collagen cross-linking with hypoosmolar riboflavin solution: failure in an extremely thin cornea. *Cornea*. 2011;30:917–919. doi: 10.1097/ico.0b013e31820143d1

70. Ahearne M, Yang Y, Then KY, Liu KK. Non-destructive mechanical characterisation of UVA/riboflavin crosslinked collagen hydrogels. *Br J Ophthalmol*. 2008;92:268–271. doi: 10.1136/bjo.2007.130104

71. Wollensak G, Spцrl E. Biomechanical efficacy of corneal cross-linking using hypoosmolar riboflavin solution. *Eur J Ophthalmol*. 2019;29(5):474–481. doi: 10.1177/1120672118801130

72. Celik-Buyuktepe T, Ucakhan OO. Comparative Evaluation of Anterior Segment Optical Coherence Tomography Findings Following Accelerated Corneal Crosslinking Protocols Using Different Riboflavin Formulations and Soaking Durations. *Curr Eye Res*. 2025;50(1):32–40. doi: 10.1080/02713683.2024.2385441

73. Gustafsson I, Olafsdottir T, Neumann O, et al. Early findings in a randomised controlled trial on crosslinking protocols using isoosmolar and hypoosmolar riboflavin for the treatment of progressive keratoconus. *Acta Ophthalmol*. 2025;103(1):23–32. doi: 10.1111/aos.16736 EDN: WSUZBY

ОБ АВТОРАХ

*** Халимов Азат Рашидович,** д-р биол. наук, заведующий, научно-инновационный отдел;
адрес: Россия, 450008, Уфа, ул. Пушкина, д. 90;
ORCID: 0000-0001-7470-7330;
eLibrary SPIN: 7507-4450;
e-mail: azrakhal@yandex.ru

Бикбов Мухаррам Мухтарамович, д-р мед. наук, профессор, директор, Уфимский НИИ глазных болезней;
ORCID: 0000-0002-9476-8883;
eLibrary SPIN: 4951-4615;
e-mail: niipriem@yandex.ru

Бабушкин Александр Эдуардович, д-р мед. наук, заведующий, отдел организации научных исследований и разработок Уфимского НИИ глазных болезней;
ORCID: 0000-0001-6700-0812;
eLibrary SPIN: 6146-0472;
e-mail: virologicdep@mail.ru

Усубов Эмин Логман оглы, канд. мед. наук, заведующий, отдел хирургии роговицы и хрусталика Уфимского НИИ глазных болезней;
ORCID: 0000-0002-1008-1516;
eLibrary SPIN: 5265-2311;
e-mail: emines.us@inbox.ru

AUTHORS INFO

*** Azat R. Khalimov**, Dr. Sci. (Biology), Head, scientific and innovative depart.;
address: 90 Pushkina st, Ufa, Russia, 450008;
ORCID: 0000-0001-7470-7330;
eLibrary SPIN: 7507-4450;
e-mail: azrakhal@yandex.ru

Mukharram M. Bikbov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Director, Ufa Eye Research Institute;
ORCID: 0000-0002-9476-8883;
eLibrary SPIN: 4951-4615;
e-mail: niipriem@yandex.ru

Alexander E. Babushkin, MD, Dr. Sci. (Medicine), Head, depart. of research and development organization, Ufa Eye Research Institute;
ORCID: 0000-0001-6700-0812;
eLibrary SPIN: 6146-0472;
e-mail: virologicdep@mail.ru

Emin L. Usubov, MD, Cand. Sci. (Medicine), Head, depart. of corneal and lens surgery, Ufa Eye Research Institute;
ORCID: 0000-0002-1008-1516;
eLibrary SPIN: 5265-2311;
e-mail: emines.us@inbox.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author